Candidoses

Dr Isaac Akhénaton MANGA Service Parasitologie-Mycologie FMPO/UACD

1. Définition

- Candidoses = Manifestations pathologiques liées à la présence pathogène de levures du genre Candida.
- Candida = Micromycètes levuriformes responsables d'affections avec un polymorphisme symptomatologique

1. Définition

- 2 grandes localisations
 - Candidoses superficielles:
 - · Cutanées, unguéales ou muqueuses
 - · Fréquentes et sans engagement du pronostic vital
 - Candidoses profondes, septicémiques
 - Rares mais graves +++ sur terrains particuliers →
 Mise en jeu pronostic vital (Retard diagnostic)

2. Intérêt

- Genre Candida → Plus de 80% des infections à levures chez l'Homme
- Candida albicans (commensale du tube digestif) →
 90% des cas +++ sur terrain d'immunodépression (VIH)
- Candidoses digestives = Affections classant le SIDA
 selon le type d'atteinte c'est-à-dire la localisation.

2. Intérêt

- Candidoses génitales très fréquentes chez la femme en période d'activité génitale.
 - Motif fréquent de consultation en gynécologie
 - Récidives → Penser aux IST graves dont VIH
- Candidoses oropharyngées = Parmi premières infections opportunistes dans certains pays africains

A. Agent pathogène

1. Taxonomie

Reproduction sexuée > Candida appartient à:

- Phylum : Ascomycotina
- Classe: Saccharomycetes
- Ordre: Saccharomycetales
- Famille: Saccharomycetaceae

A. Agent pathogène

1. Taxonomie

En Pratique médicale courante : Identification à partir des formes asexuées isolées en culture >> Candida appartient à :

- Phylum: Deuteromycotina
- Classe : Blastomycètes
- Ordre: Cryptococcales
- Famille: Cryptococcaceae.

A. Agent pathogène

1. Taxonomie

Plus d'une centaine d'espèces décrites

- · Candida albicans (+++ incriminée en pathologie humaine)
- · Autres espèces fréquentes =
 - Candida dubliniensis, Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida africana, ...

A. Agent pathogène

2. Morphologie

Variable selon la localisation du champignon

- ➤ Lésions → Levures, pseudo-mycélium, mycélium vrai
- > Cultures >
 - Macroscopiquement sur milieux solides :
 - Colonies blanches, humides, luisantes,
 - · Aspect crémeux, à surface bombée

Aspect macroscopique sur milieu de culture de Candida



A. Agent pathogène

2. Morphologie

- Microscopie:
 - Levures =
 - · Eléments fongiques unicellulaires = Blastospores
 - · Ronds ou ovalaires de 3 à 6 µm de diamètre
 - Bourgeonnement uni ou multipolaire levures →
 Formation ou pas de:
 - Pseudofilament (faux filament)
 - · Filament vrai avec bouquets de blastospores.

A. Agent pathogène

2. Morphologie

- Microscopie:
 - Ces différents éléments ont :
 - Paroi mince = membrane cytoplasmique
 - Cytoplasme renfermant une grande vacuole, un noyau, des mitochondries et un appareil de Golgi.
 - Parfois sur milieux pauvres (Riz Agar Tween = RAT) ou (Pomme de terre, Carotte, Bile = PCB) \rightarrow Formation de Chlamydospores terminales ou latérales de 8-12 μ m avec une paroi épaisse



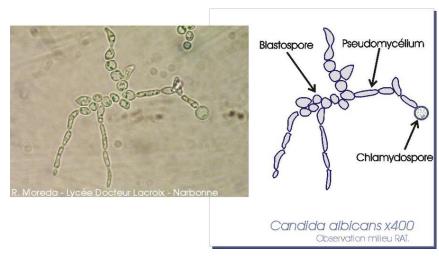
ANOFEL

Levures



Chlamidospores

Aspect filamenteux



Pseudo filament

2. Morphologie

Espèces	Blastospores (levure)	Pseudo filaments	Filaments vrais
C. albicans	Rondes ou ovalaires : 2-4 µm	Longueur: 500-600 µm Largeur: 3-5 µm	Présent
C. dublinensis	Ovoïdes : 3-14μm/3- 7μm	présent	Présent
C. glabrata	Ovoïdes : 6- 10/4 -7 μm	Absent	Absent
C. tropicalis	Ovoïdes : 6-10/4-7 μm	Nombreux	Absent
C. parapsilosis	Rondes à ovoïdes: 5- 15/5-10µm)	Courts	Absent
C. krusei	Ovoïdes à cylindriques: 5-12/3-6 µm)	Présent	Absent
C. kefyr	Ovoïdes à allongées: 7- 10/X3-5µm	Nombreux	Absent 14

A. Agent pathogène

3. Pathogénie

- Caractérisée par :
 - Multiplication et colonisation plus importantes qu'habituellement grâce à des conditions locales favorables
 - Infection proprement dite due à la filamentation des Candida → Adhérence cellulaire et envahissement tissulaire

B. Habitat

- Candida = Levures ubiquitaires +++ retrouvées dans environnement (air, sol, fruits, produits alimentaires, produits laitiers, céréales, ...).
- Chez l'Homme:
 - Etat commensal dans les muqueuses digestives,
 aériennes supérieures et génito-urinaires,
 également sur peau

C. Mode de contamination

1. Candidose génitale

·Source endogène:

- Prolifération au niveau vaginal des levures endogènes (+++ *C. albicans*) à cause déséquilibre entre hôte et champignon

·Source exogène:

- Tractus gastro intestinal +++
- Objets et mains souillés
- Mère ou personnel soignant pour le nourrisson
- Sexe (accessoirement)

- C. Mode de contamination
- 2. Candidoses cutanées et unguéales
- Onychomycoses et intertrigos
 - Contamination familiale ou communautaire par des fragments kératine infectés dans linge, piscine ou toilettes
- Grands plis : +++ à proximité orifices de muqueuses (plis inguinaux, pli inter fessier) :
 - Contamination au cours ou à la suite d'une candidose de ces muqueuses

D. Facteurs favorisants

1. Facteurs endogènes

Physiologiques:

- +++ enfants (immaturité du système immunitaire) et sujets âgés
- Grossesse: déséquilibre hormonal → Modification de l'épithélium vaginal et une baisse du pH vaginal,
- Période prémenstruelle (rôle hormones).

Pathologiques

- Immunodépression acquise (leucémies, des lymphomes, du VIH)
- Troubles endocriniens (diabète, Hyperparathyroïdies, hypothyroïdismes)
- Malnutrition

D. Facteurs favorisants

Facteurs exogenes

- Facteurs médicamenteux
 - Corticothérapie, immunosuppresseurs, radiothérapie
 - Antibiothérapie
 - Contraception (pilules fortement dosées en æstrogène
- Facteurs professionnels
 - Contacts répétés avec eau et sucre
 - Manipulation de produits caustiques
 - Manucures intempestives
 - Port fréquent et prolongé de chaussures de sécurité, bottes

D. Facteurs favorisants

Facteurs exogènes

- Facteurs locaux
 - Effet occlusif des vêtements serrés
 - Microtraumatismes
 - Conditions d'hygiène précaire
 - Modification du pH par des produits d'hygiène intime
 - Tampons vaginaux internes → Irritation locale
 - Humidité, macération

II. Diagnostic biologique

- A. Circonstances du diagnostic
- 1. Candidose digestive avec polymorphisme clinique:
 - Candidose buccale
 - Muguet → Enduit blanchâtre au niveau langue, gencives et face interne des joues
 - Candidose atrophique → Langue douloureuse, rouge, luisante et sans papilles
 - Candidose pseudo-tumorale → Lésions bourgeonnantes, végétantes (+++ à la face interne joues)
 - Perlèche = Fissuration bilatérale à fond croûteux aux commissures labiales



Muguet





Chéilite

1. Candidose digestive

- Candidose œsophagienne → Dysphagie douloureuse,
 pyrosis et sensation de brûlure au passage des aliments.
- Candidose gastro intestinale → Diarrhée avec selles abondantes généralement liquides, habituellement inodores et associées à flatulence et crampes abdominales
- Candidose anale ou anite candidosique → Prurit anal souvent féroce avec une sensation de brûlure anale au passage des selles.

2. Candidose génitale

- +++ Femme en période d'activité génitale -
 - Prurit vulvaire intense (signe le plus constant)
 - Leucorrhées plus ou moins abondantes épaisses et grumeleuses à aspect de lait caillé sans odeur nauséabonde.
- Homme (plus rarement) →
 - Balanite avec un érythème prurigineux du gland, discrètes érosions superficielles et des pustules.
 - · Lésions blanchâtres envahissant le sillon balano-préputial





Vulvo-vaginite

Balano-posthite

3. Candidose cutanée

- +++ Grands plis ou petits plis
- Manifestations pouvant être :
 - Intertrigo candidosique débutant au fond du pli et s'étendant de part et d'autre, sans limites nettes ni bords surélevés
 - Au niveau des grands plis (+++ plis inguinaux) →
 - Papules prurigineuses vésiculo-squameuses sur une peau plus ou moins érythémateuse.
 - · Fond du pli fissuré et recouvert d'une pellicule blanchâtre.
 - Macération et hyperkératose au niveau plis inter digitoplantaires



Intertrigo petit pli



Pied d'athlète



Intertrigo grand pli

4. Candidose unguéale ou onychomycose candidosique :

- +++ Femmes avec facteurs de risques locaux (activités domestiques)
 - Début : Périonyxis → Tuméfaction érythémateuse,
 douloureuse, entourant la tablette unguéale.
 - Secondairement : Atteinte ongle débutant au niveau bord proximal puis évoluant vers son bord libre



Figure 2. 4 : Périonyxis et Onyxis à Candida



Figure 2. 5 : Leuchonychie à Candida



Figure 2. 6 : Onycholyse à Candida

- 5. Candidoses profondes
- > Septicémiques :
 - Origine endogène (+++ digestive): C. albicans
 - Origine exogène : Autres espèces Candida
- Manifestations allergiques:
 - Cutanées, respiratoires, digestives, urinaires, articulaires.

B. Modifications biologiques non spécifiques

 Pas de modifications biologiques non spécifiques

1. Prélèvements

- En dehors de tout traitement et avec matériel stérile
- Sites fonction des manifestations cliniques:
 - Prélèvements oro-pharyngés toujours avant un repas avec 2 écouvillons (examen direct et culture)
 - Prélèvement péri-anal : Ecouvillonnage sur les lésions péri- anales
 - Prélèvement de selles si candidose intestinale

1. Prélèvements

- Biopsies œsophagiennes (plus rarement gastriques) si candidose œsophagienne ou gastrique.
- Prélèvement génital :
 - o Chez la femme:
 - ✓ Ecouvillonnage au niveau du vagin et culs de sac vaginaux
 - ✓ Examen et ensemencement rapide du prélèvement pour éviter l'altération des éléments fongiques
 - Chez l'homme: Exsudat prélevé à l'écouvillon sur le gland et dans le sillon balano-préputial.

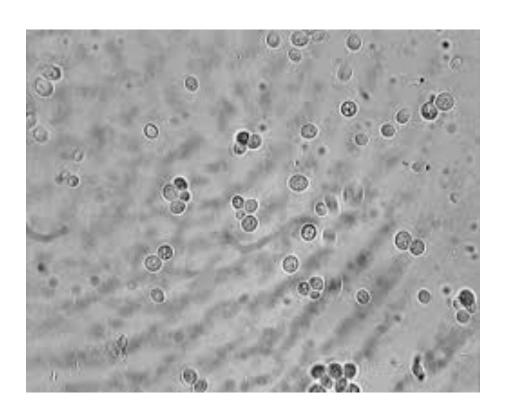
1. Prélèvements

Peau et ongles :

- Peau : Gratter lésions avec une curette ou une lame de bistouri ou un vaccinostyle.
- Ongles: Couper des fragments d'ongle au niveau des zones affectées et gratter l'ongle dans le cas des lésions de leuconychie au niveau des zones blanchâtres pour la culture, puis prélever de la poudre au niveau du lit de l'ongle pour l'examen direct.
- Périonyxis: Presser bourrelet érythémateux et prélever les sérosités à l'écouvillon.
- Candidose systémique : prélèvement de sang dans les conditions rigoureuses d'asepsie.

2. Techniques

- a. Examen direct = Première étape au laboratoire
 - Si prélèvements superficiels:
 - Soit directement dans un liquide non coloré (sérum physiologique stérile)
 - Soit après coloration (Lugol à 2%, Bleu de toluidine, Bleu de lactophénol ou Noir chlorazole)
 - Blastopores, filaments ou pseudo-filaments
- NB: Examen direct ongles nécessite un éclaircissement préalable, dans la potasse (KOH à 30%) ou autre éclaircissant.





Levures

Filaments et amas de blastospores

2. Techniques

- a. Examen direct = Première étape au laboratoire
 - Prélèvements profonds
 - Etalements, appositions sur lames de fragments de biopsie ou spots de cyto-centrifugation
 - Frottis fixés grâce à la chaleur ou alcool
 - Coloration au May Grünwald-Giemsa (MGG) ou Traitement par imprégnation argentique (technique de Gomori Grocott ou de Musto)

b. Culture

- > Milieux standards
- Milieu Sabouraud + Chloramphénicol (SC) et/ou
 Gentamycine +++
- Milieu Sabouraud + Chloramphénicol + Cycloheximide (actidione®) (SCA):
 - Inhibition croissance moisissures susceptibles de contaminer les cultures
 - Inhibition pousse C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis et C. famata

b. Culture

- > Milieux standards
- Température incubation fonction du type de prélèvements
 - Prélèvement superficiel → Incubation à 27°C
 - Prélèvement profond → Incubation à 37°C
- Durée incubation = 24 à 48 heures

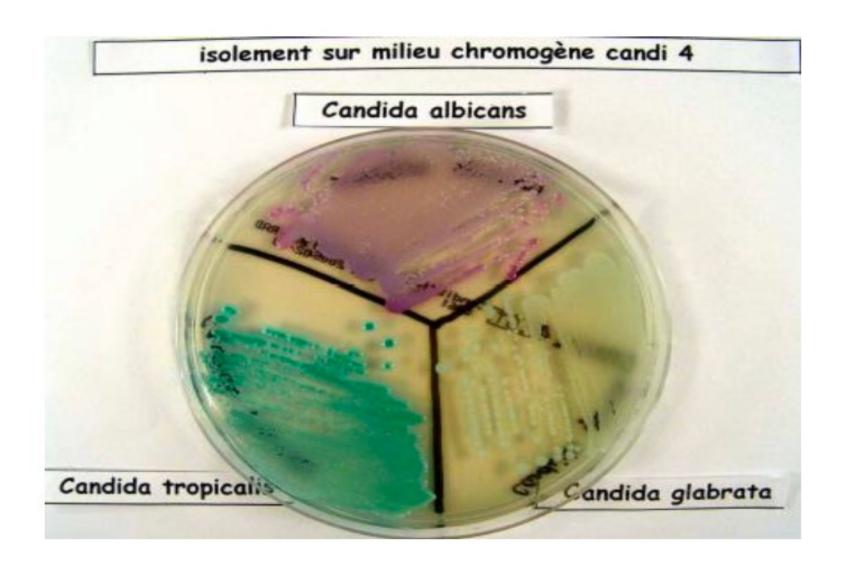


Source: http://www.eanofel.fr/fr/mycologie-medicale

Figure 2. 9 : Candida Sp. Aspect macroscopique des colonies de levure en culture

b. Culture

- > Milieux chromogéniques
 - Hydrolyse d'une enzyme spécifique de l'espèce à isoler
 - Coloration spécifique sur la colonie
 - CHROM ID Candida®, CHROM-Agar®, Candi-Select® 4
- > Milieux fluorogéniques
 - Même principe que milieux chromogéniques mais lecture sous UV à 366 nm après incubation 24 à 48 heures



b. Culture

- > Milieux pour hémocultures
 - Milieux spécifiques : Détection automatique croissance fongique par mesure colorimétrique (Bact/ALERT®) ou fluorimétriques (Bactec®).
 - Milieux d'hémoculture pour bactéries aérobies

3. Identification

- A partir de caractères morphologiques,
 physiologiques, et parfois immunologiques
- Par des tests fondés sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux

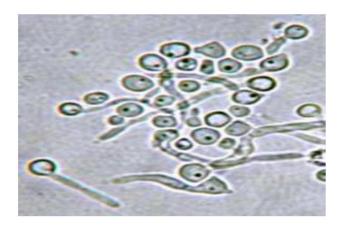
3. Identification

- a. Identification de C. albicans:
 - Tests de germination ou de filamentation = Test de blastèse
 - · A partir de colonies isolées sur milieu SC
 - Incubation à 37°C en 2 à 4 heures dans du sérum →
 Formation de tubes germinatifs à partir d'une blastospore (C. albicans, C. dubliniensis, C. africana)

3. Identification

a. Identification de C. albicans:

- Test de chlamydosporulation :
 - Sur milieux RAT (Riz Agar Tween) ou PCB
 (Pomme de terre, Carotte, Bile)
 - Incubation à 25-28°C en 24 à 48 h → Formation chlamydospores (uniquement C. albicans)



Source :http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt

Figure 2. 11 : Test de blastèse. Blastospores avec tubes germinatifs



Source: http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt

Figure 2. 12 : Chlamydospores de C.albicans au microscope optique X40

3. Identification

a. Identification de C. albicans:

- Agglutination au latex (Bichrolatex® albicans):
 - Particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène pariétal de *C. albicans* et en suspension dans un contre colorant vert
- Immuno-chromatographie sur Membrane (ICM)
 - Distinction C. albicans de C. dubliniensis grâce à 2 anticorps monoclonaux (1^{er} spécifique de la phase filamenteuse de C. albicans et 2^{éme} spécifique du binôme C. albicans C. dubliniensis)

3. Identification

- b. Identification des espèces non albicans
 - Tests immunologiques: Agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal.
 - Tests enzymatiques: Test glabrata RTT® → Identification rapide *C. glabrata* par son aptitude à hydrolyser le tréhalose et non maltose.
 - Etude des caractères physiologiques
 - Etude de l'assimilation des carbohydrates (auxanogramme) et de la fermentation (zymogramme)
 - Tests = Api Candida, Api 20C AUX ou ID32 C

2 situations à considérer en pratique de laboratoire

- Levures isolées d'un produit biologique normalement stérile (liquide, tissu):
 - Pathogénicité si une seule espèce isolée en grand nombre et sans aucun autre germe associé
- Levures isolées d'un conduit naturel, peau ou phanères habituellement non stériles → Pathogénicité si:
 - Présence de pseudofilaments à l'examen direct
 - Abondance de levures en culture

D. Diagnostic Immunologique

1. Recherche des Anticorps

- IFI (immunofluorescence indirecte) utilisant blastospores de C. albicans
- HAI (hémagglutination indirecte) → +++ Détection Ig M
- Immunoélectrophorèse et Electrosynérèse Détection anticorps précipitants pendant phase parasitaire de la levure
- ELISA (Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay) → Mise en évidence anticorps dirigés contre les Mannanes
- NB: En raison du caractère commensal de C. albicans au niveau du tube digestif, toujours associer 2 ou 3 techniques

D. Diagnostic Immunologique

2. Recherche des Antigènes circulants

- Séro-immunologie +++ en pratique pour candidoses profondes chez patients immunocompétents.
- Chez immunodéprimés → Recherche possible dans sang mais aussi urines, LCR, lavage bronchoalvéolaire

D. Diagnostic Immunologique

2. Recherche des antigènes circulants

Tests recherchant les Antigènes mannanes

- Test Pastorex® Candida : Agglutination particules de latex sensibilisés par un anticorps monoclonal anti-Candida de type Ig M
- Test Platelia Candida Ag®: Détection des mannanes circulants par ELISA sandwich en microplaque
- Test Serion ELISA antigen Candida®: Detection antigènes mannanes par ELISA sur microplaque

A. But

- Détruire l'agent pathogène
- Guérir le malade
- Eviter les complications

B. Moyens:

Essentiellement médicamenteux

- Nystatine
- Amphotéricine B: 1mg/kg/j
- Amphotéricine B liposomale: 3 à 5 mg/kg/j

- · Dérivés azolés
 - Fluconazole :
 - Contre indiqué chez femme enceinte
 - Actif sur tous les Candida sauf *C. krusei et C. glabrata* pour lesquelles son activité est dose dépendante.
 - Kétoconazole

- · Dérivés azolés
 - Itraconazole
 - Contre-indiqué chez la femme enceinte
 - Voriconazole
 - Mêmes contre-indications que Fluconazole et Itraconazole
 - Actif sur C. glabrata et C. krusei

- Dérivés azolés
 - Posaconazole: Sirop (40mg/ml)
 - Econazole:
 - Ovule (Gyno-Pevaryl® 150mg ou Gyno-Pevaryl®LP, 150mg)
 - Crème pour application locale
 - Miconazole:
 - Gel buccal (Daktarin®), Comprimé gynécologique à 400mg (Gyno Daktarin®), Crème pour application locale.

- Echinocandines (Antifongiques appartenant aux polypeptides)
 - Capsofungine (Cancidas®): Action fongistatique et fongicide
- Solutions ou savons bicarbonatés, antiseptiques aqueux (Dérivés iodés, Chlorhexidine)

C. Indications

- 1. Candidose digestive
- · Candidoses oropharyngées sans atteinte œsophagienne
 - Si lésions débutantes ou peu avancées :
 - Nystatine, Amphotéricine B ou Dérivés azolés en gel buccal en dehors repas, 3-4 fois par jour, 7-15 jours en traitement local
 - · Produits en contact avec muqueuse buccale 2-3mn

1. Candidose digestive

- · Candidoses oropharyngées sans atteinte œsophagienne
 - Si rechute ou lésions avancées
 - Fluconazole: 50-100mg par jour pendant 7-14 jours
 - Si association de perlèche
 - · Application locale Amphotéricine B
- · Œsophagite candidosique:
 - Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole: 100-200mg/j
 pendant 15 jours

1. Candidose digestive

Mycose gastrique:

- Nystatine : 4 à 6 comprimés par jour en dehors des repas pendant 7 à 10 jours
- Amphotéricine B : 4 à 6 gélules par jour en dehors des repas pendant 7 à 20 jours

Formes digestives basses :

- Amphotéricine B sous forme gélule. Si candidose péri anale, associer un antifongique local

2. Candidose des muqueuses génitales

- · Candidose vulvo vaginale aigue en dehors de la grossesse
 - Traitement local
 - Gyno Daktarin® LP (1 ovule/j le soir) + Daktarin® crème : pendant 2 à 4 semaines
 - Gyno-Pevaryl® (1 ovule/j le soir pendant 3 jours) ou Gyno-Pevaryl® LP (1 ovule en dose unique le soir) + Application locale de crème pendant 4 semaines pour traitement vulvaire
- NB: Bien que candidose vulvo vaginale ne soit pas une MST
 →Traitement partenaire si présence des signes cliniques associés (balanite)

2. Candidose des muqueuses génitales

- Candidoses génitales récidivantes ou chroniques (au moins 3 épisodes identifiées cliniquement et mycologiquement en 12 mois)
 - Fluconazole 150mg en une prise ou 50mg /jour pendant 3 jours par voie générale
- Candidose génitale au cours de la grossesse :
 - Uniquement formes locales non absorbées
- Balanite
 - Traitement local sous forme de crème
 - Obligatoirement traitement de la partenaire

3. Candidoses des plis ou intertrigos candidosiques

- Lutte contre facteurs favorisants (Humidité et macération)
- Azolé, Cyclopiroxolamine ou Amphotéricine B (crème, lait ou lotion) sur lésions pendant 2-3 semaines après le bain

4. Candidose unguéale ou onychomycose candidosique

- Lutte contre facteurs locaux susceptibles d'entretenir les lésions (macération)
- Lutte également contre la surinfection : application de solution antiseptique (Chlorhexidine)
- Après antiseptique : Application sur doigts atteints de topique antifongique local (Imidazolé ou Ciclopiroxolamine)

5. Périonyxis

- Amphotéricine B ou Imidazolé (une application par jour), en alternance avec un antiseptique
- En cas de sites multiples (plusieurs ongles atteints simultanément)→ Traitement par voie générale avec :
 - Nizoral® per os (4-6 mois pour ongles de la main et 9-12 mois pour les ongles des pieds)
 - Sporanox® 200mg matin et soir: une semaine par mois pendant 3 à 6 mois en fonction de l'évolution des lésions
 - Fluconazole (Triflucan®): 300-400mg/semaine pendant 6
 mois le même jour de la semaine

6. Candidose systémique

- Candidoses invasives chez le non neutropénique
 - Avant identification de l'espece
 - En première intention
 - Amphotéricine B déxosycholate (0,1-1mg/kg/j en IV) si fonction rénale normale
 - Fluconazole si fonction rénale perturbée
 - Si non : Voriconazole
 - Dose de charge = 6mg/kg toutes les 12 heures pendant 24 heures
 - Entretien = 4mg/kg deux fois par jour
 - Apres identification : Ajustement traitement en fonction de la sensibilité des levures aux antifongiques

6. Candidose systémique

- · Candidoses invasives chez le neutropénique
 - Avant identification de l'espèce :
 - Amphotéricine B conventionnelle ou liposomale (si fonction rénale normale)
 - · Caspofungine (si fonction rénale anormale)
 - Apres identification de l'espèce : Ajustement du traitement en prenant en compte la fonction rénale

IV. Prévention

A. But

- Réduire la colonisation
- Empêcher la survenue de l'infection

- Antifongiques
- Maitrise des terrains (Diabète, VIH, ...)
- Lutte contre les facteurs favorisants
- Mesures d'asepsie rigoureuse dans centres hospitaliers

V. Conclusion

- Candidoses = Infections opportunistes dues à des champignons levuriformes du genre Candida
- Atteintes des muqueuses sont les plus fréquentes et elles apparaissent le plus souvent sous l'effet de facteurs favorisants
- C. albicans = Espèce à l'état commensal sur muqueuses digestives et génitales et responsable de la plupart des manifestations pathologiques chez l'Homme
- Diagnostic des candidoses repose sur l'examen clinique avec confirmation par l'examen mycologique
- Toujours rechercher les facteurs favorisants pour leur meilleur prise en charge